

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/073201 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 265/10,
413/12, 213/64, A61K 31/5377, 31/5375, 31/4412, A61P
7/02

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000083

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Januar 2005 (07.01.2005)

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 731.6 30. Januar 2004 (30.01.2004) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: UREA DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: HARNSTOFFDERivate

$$\begin{array}{c}
 \text{Y---D} \\
 | \\
 \text{X}=\text{C}(\text{HN})\text{---NH---C(=O)}\text{---NH---C(=O)}\text{---N---C}_6\text{H}_3\text{---R}^2 \\
 | \\
 \text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH---C(=O)} \\
 \text{R}^3
 \end{array} \quad (\text{I})$$

Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

(57) Abstract: Novel compounds of formula (I), wherein X-Y-D-E, R¹, R² and R³ have the meanings as cited in patent claim 1, are inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used for preventing and/or treating thromboembolic diseases and for treating tumors.

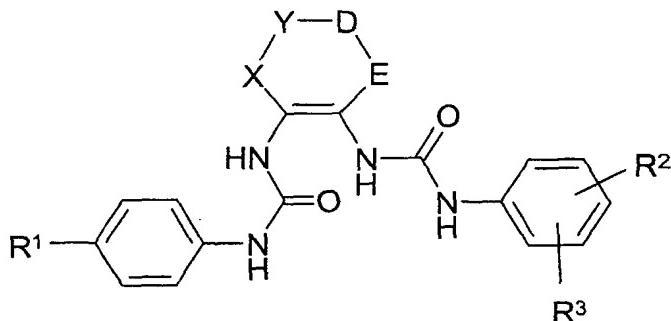
(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin X-Y-D-E, R¹, R² und R³ die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur

Harnstoffderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



I

15

worin

X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,

CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH,

CH=N-CH=N, N⁺(-O⁻)=CH-CH=CH, CH=N⁺(-O⁻)-CH=CH,CH=CH-N⁺(-O⁻)=CH, CH=CH-CH=N⁺(-O⁻),

20

NH-CO-CH=CH, CH=CH-CO-NH, CO-NH-CH=CH,

CH=CH-NH-CO,

worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A, OH, OA,

A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

25

A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH,COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl

und/oder O-Benzyl substituiert sein können,

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA,

OH oder Hal substituiertes Phenyl,

30

R¹ Hal, -C≡C-H, -C≡C-A, OH oder OA,R² H, Hal oder A,R³ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OHund/oder OA substituiertes 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-

35

pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-

Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-

5 tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin1-yl,
10 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 2-Caprolactam-1-yl
 (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 2-Imino-1*H*-pyrazin-1-yl,

10 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
15 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2 oder 3,
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
20

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

5 Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt.

Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

10 Weitere heterocyclische Derivate kennt man aus der WO 03/045912.

15 Substituierte Benzothiophen-anthranilamide sind als Faktor Xa Inhibitoren von Y.-L. Chou et al. in Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 507-511 und von W.D. Shrader et al. in Med. Chem. Lett. 11 (2001) 1801-1804 beschrieben.

20 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

25 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine 30 Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa

beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und
5 antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

15

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

20

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

25

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle

30

35

Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und Behandlung von

thromboembolischen Erkrankungen und/oder Thrombosen als Folge eines operativen Eingriffes, genetisch bedingter Erkrankungen mit erhöhter Thromboseeignung, Erkrankungen des arteriellen und venösen Gefäßsystems, Herzinsuffizienz, atrialem Flimmern, Thrombophilie, 5 Tinnitus und/oder Sepsis.

Bevorzugt sind solche Verwendungen, wobei die operativen Eingriffe ausgewählt sind aus der Gruppe Thoraxoperationen, Operationen im Abdominalbereich, orthopädische 10 Eingriffe, Hüft- und Kniegelenkersatz, CABG (Coronary Artery Bypass Grafting), künstlichem Herzkappenersatz, Operationen bei Einsatz einer Herz-Lungenmaschine, Gefäßchirurgie, Organtransplantationen und Verwendung von zentralen Venenkathetern.

15 Die Verwendung von Antikoagulantien bei der Tinnitustherapie ist von R. Mora et al. in International Tinnitus Journal (2003), 9(2), 109-111 beschrieben.

20 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Thrombosen bei Erwachsenen und Kindern.

25 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase 30 oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

35 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuaufreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

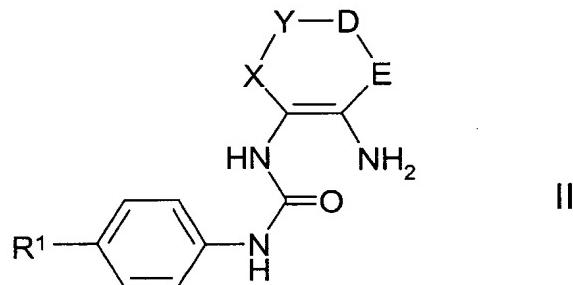
5

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

15

20

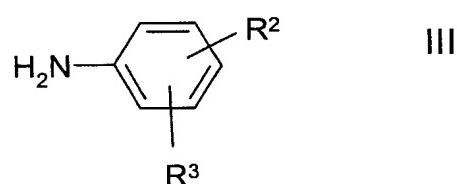


worin X-Y-D-E und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,
mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umgesetzt,

30

das anschließend mit einer Verbindung der Formel III

35



worin

R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt wird,

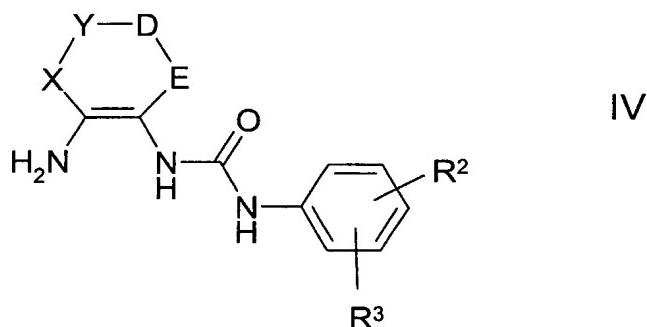
5

oder

b) eine Verbindung der Formel IV

10

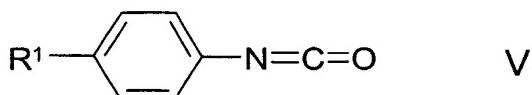
15



20 worin X-Y-D-E, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

25



30 worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt,

35 oder

c) einen Rest X-Y-D-E in einen anderen Rest X-Y-D-E umwandelt, indem man den Rest X-Y-D-E oxidiert, und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

15

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.
Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.
Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

35

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter X-Y-D-E, R¹, R² und R³ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

- 5 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 10 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.
15 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
A bedeutet daher auch bevorzugt Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,
A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-
Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,
20 sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder
1,1,1-Trifluorethyl.
OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, Propoxy,
Butoxy oder tert.-Butoxy.
25 X-Y-D-E bedeutet vorzugsweise CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-
CH=CH, CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH, CH=N-CH=N,
N⁺(-O⁻)=CH-CH=CH, CH=N⁺(-O⁻)-CH=CH, CH=CH-N⁺(-O⁻)=CH,
30 CH=CH-CH=N⁺(-O⁻), NH-CO-CH=CH, CH=CH-CO-NH, CO-NH-CH=CH,
CH=CH-NH-CO,
worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A, OH und/oder OA
substituiert sein können.
35 X-Y-D-E bedeutet insbesondere CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-
CH=CH, CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH, CH=N-CH=N,

$N^+(-O^-)=CH-CH=CH$, $CH=N^+(-O^-)-CH=CH$, $CH=CH-N^+(-O^-)=CH$,
 $CH=CH-CH=N^+(-O^-)$,

worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal (vorzugsweise F oder Cl),
A (vorzugsweise Methyl), OH und/oder OA substituiert sein können.

5

R^1 bedeutet vorzugsweise Hal oder $-C\equiv C-H$, insbesondere Hal
(vorzugsweise F oder Cl).

10

R^2 bedeutet H, Hal (vorzugsweise F oder Cl) oder A (vorzugsweise
Methyl).

15

R^3 bedeutet vorzugsweise 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyrazin-1-yl, 2-
Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-
morpholin-4-yl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,
4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperazin-1-yl,
besonders bevorzugt 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl.

20

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren
besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen
Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten
Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
Teilformeln Ia bis Ib ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen
und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
angegebene Bedeutung haben; worin jedoch

30 in Ia R^1 Hal oder $-C\equiv C-H$ bedeutet;

in Ib R^1 Hal bedeutet;

35

in Ic X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,
 CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH,
 CH=N-CH=N, N⁺(-O⁻)=CH-CH=CH,
 CH=N⁺(-O⁻)-CH=CH, CH=CH-N⁺(-O⁻)=CH,
 CH=CH-CH=N⁺(-O⁻), NH-CO-CH=CH,
 CH=CH-CO-NH, CO-NH-CH=CH oder
 CH=CH-NH-CO,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A,
 10 OH und/oder OA substituiert sein können,
 bedeutet;

in Id X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,
 15 CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH,
 CH=N-CH=N, N⁺(-O⁻)=CH-CH=CH,
 CH=N⁺(-O⁻)-CH=CH, CH=CH-N⁺(-O⁻)=CH,
 CH=CH-CH=N⁺(-O⁻) oder NH-CO-CH=CH,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A,
 20 OH und/oder OA substituiert sein können,
 bedeutet;

25 in Ie R³ 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperazin-1-yl,
 30 bedeutet;

35 in If R³ 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl,
 bedeutet;

	in Ig	X-Y-D-E	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$,
5			$\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)-\text{CH}=\text{CH}$,
			$\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}$ oder $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)$, worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal,
10		R^1	OH und/oder OA substituiert sein können,
		R^2	Hal,
		R^3	H, Hal oder A,
15		A	2-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> -pyridazin-2-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperazin-1-yl,
20		Hal	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
25			F, Cl, Br oder I, bedeuten;
	in Ih	X-Y-D-E	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$,
30			$\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)-\text{CH}=\text{CH}$,
			$\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}$ oder $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)$, worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal,
35		R^1	OH und/oder OA substituiert sein können,
		R^2	Hal,
			H, Hal oder A,

R³ 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6-C-Atomen.
Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten;

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit einem Chloroformiatderivat, z.B. 4-Nitrophenylchlorformiat zu einem intermediären Carbamat umsetzt, und dieses anschließend mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

15 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalte, 20 vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, N,N'-Dimethylendiamin, Pyridin oder Chinolin ist geeignet. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten 25 und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°, besonders bevorzugt zwischen 60 und 90°.

30 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 35 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),

Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II sind im allgemeinen neu, die 10 der Formel III sind in der Regel bekannt.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. 15 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der 20 Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 25 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte 30 Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid,

Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

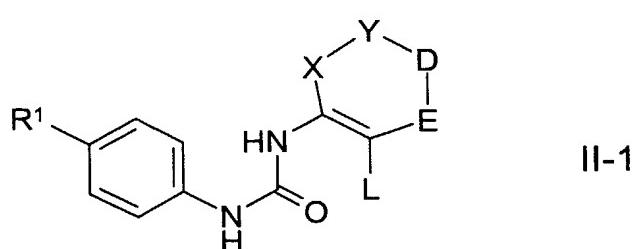
Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV sind im allgemeinen neu, die der Formel V sind in der Regel bekannt.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel II-1

30



35

worin

X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,
5 CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH,
 CH=N-CH=N, NH-CO-CH=CH, CH=CH-CO-NH,
 CO-NH-CH=CH oder CH=CH-NH-CO,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A, OH, OA,
 A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
 Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
10 Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
 CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl und/oder
 O-Benzyl substituiert sein können,

15 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA,
 OH oder Hal substituiertes Phenyl,

15 R¹ Hal, -C≡C-H, -C≡C-A, OH oder OA,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit
20 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder
 Chlor ersetzt sein können,

20 Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2 oder 3,
 bedeuten,
 sowie deren Salze.

25 Bevorzugt sind die Zwischenverbindungen der Formel II-1
 worin

25 X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH, CH=CH-
 N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH oder
 CH=N-CH=N,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, OH und/oder
 OA substituiert sein können,

30 R¹ Hal,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit
1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder
Chlor ersetzt sein können,
5 Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie deren Salze.

Besonders bevorzugt sind die Zwischenverbindungen der Formel II-1
10 worin
X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,
CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH oder
CH=N-CH=N,
15 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, OH und/oder
OA substituiert sein können,
R¹ Hal,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6-C-Atomen.
20 Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie deren Salze.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

25 Die genannten erfindungsgemäßigen Verbindungen lassen sich in ihrer end-
gültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende
Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer
pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organi-
schen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vor-
30 gehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche
Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konven-
tionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäure-
gruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß
35 man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden
Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetall-

hydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkali-
metallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie
verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und
5 N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I
zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen
sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen
mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen
10 Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff
oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden
Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und
Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat,
15 sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie
Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat,
Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu
pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen
der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat,
20 Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat,
Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat,
Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat,
Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure),
25 Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat,
Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid,
Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat,
Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat,
30 Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat,
2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat,
Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat,
Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.
35 Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßigen
Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-,

Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze
5 Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter
10 Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-
15 Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin
20 sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quaternisieren. Mit solchen Salzen
25 können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat,
30

Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen 10 der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren 15 jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditions- 20 salze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethyldiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

25 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäß sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch 30 In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze 35 jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

- Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen 5 zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.
- 10 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder 15 irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, 20 über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.
- 25 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.
- 30 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in 35 enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische

oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, darge-

- reicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.
- Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.
- An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talcum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trocken-verpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden

und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, 5 einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlang-amer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt 10 sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärke-paste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymer-materialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine 15 laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das 20 gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungs-gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus 25 einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymer-material und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unter-schiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

30 Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung 35 eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

5

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

10

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.

20

Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

25

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs moleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden.

30

Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbau baren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxy-

35

pyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

5 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) 10 allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.
15

20 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.
25

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.
30

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

35 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

- An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500
- 5 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.
- Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder
- 10 Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.
- An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische
- 15 Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.
- An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische
- 20 Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.
- Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen
- 25 Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige
- 30 sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfach-dosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für
- 35 Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

- Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.
- Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttdgesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden.
- Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose

nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

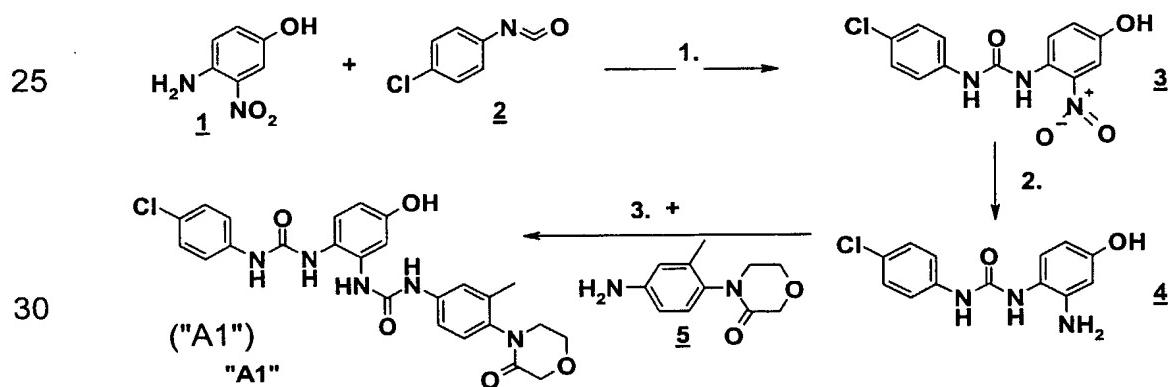
- 5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 10 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
15 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 20 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
25 allen Verhältnissen,
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.
- 30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
35 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina

pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

- 5 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit
- 10 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.
- 15 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

- 20 Herstellung von 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff ("A1")



- 35 1.1 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-nitro-phenyl)-urethan 3:
3,5 g (22,7 mmol) 4-Amino-3-nitro-phenol **1** werden in einem

Lösungsmittel-gemisch aus 50 mL DCM und 25 mL THF gelöst, danach werden 3,56 g (22,7 mmol) 4-Chlor-phenyl-isocyanat **2** hinzugefügt und anschließend bei RT gerührt. Nach 20 h Röhren wird wie üblich aufgearbeitet. So erhält man 6,98 g (98 %) **3**; MS (FAB) m/z = 308 (M+H)⁺.

5

1.2 1-(2-Amino-4-hydroxy-phenyl)-3-(4-chlor-phenyl)-urethan **4**:

1,0 g (3,185 mmol) **3** werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 25 mL DCM und 25 mL THF gelöst. Danach werden 0,25 g Raney-Nickel (feucht) hinzugefügt und unter Röhren Wasserstoff eingeleitet. Nach 5 h Röhren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 0,74 g (Y = 82%) **4**; MS (FAB) m/z = 278 (M+H)⁺.

15

1.3 "A1": 74,23 mg (0,36 mmol) 4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on **5** werden in 6 mL DCM gelöst, anschließend nacheinander 72,56 mg (0,36 mmol) 4-Nitro-phenyl-chloroformat und 29,06 µL (0,36 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 100 mg (0,36 mmol) **4** und 183,67 µL (1,08 mmol) N-Ethyl-diisopropyl-amin gegeben. Nach 20 h Röhren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 32 mg (Y = 18%) "A1"; MS (FAB) m/z = 510 (M+H)⁺.

20

25

Analog werden nachstehende Verbindungen erhalten

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff ("A2"),

30

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff ("A3"),

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(5-hydroxy-2-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff,

35

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff,

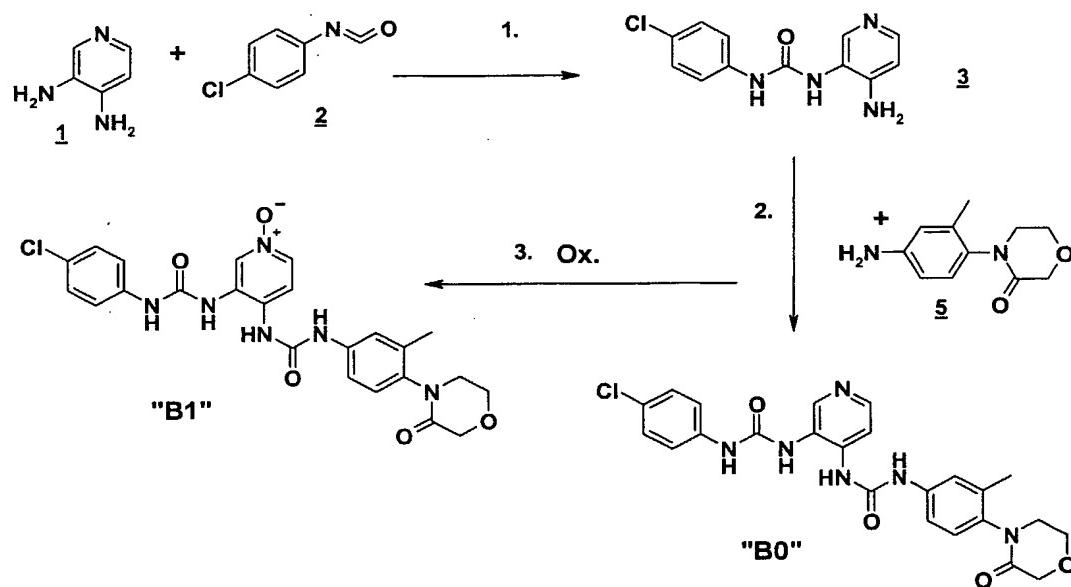
1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[2-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff.

Beispiel 2

5

Herstellung von 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-1-oxy-pyridin-3-yl)-harnstoff ("B1")

10



15

20

25

2.1 1-(4-Amino-pyridin-3-yl)-3-(4-chlor-phenyl-urethan 3:

1,09 g (10 mmol) Pyridin-3,4-diamin **1** werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 25 mL DCM und 25 mL THF gelöst, danach werden 1,57 g (10 mmol) 4-Chlor-phenyl-isocyanat **2** hinzugefügt und anschließend bei RT gerührt. Nach 20 h Röhren wird wie üblich aufgearbeitet. So erhält man 1,0 g (38 %) **3**; MS (FAB) m/z = 263 (M+H)⁺.

2.2 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-3-yl)-harnstoff ("B0"):

336 mg (1,63 mmol) 4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on **5** werden in 30 mL DCM gelöst, anschließend nacheinander 328 mg (1,63 mmol) 4-Nitro-phenyl-chloroformat und 131,3 µL (1,63 mmol) Pyridin

zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 430 mg (1,63 mmol) 3 und 553 µL (3,26 mmol) *N*-Ethyl-diisopropyl-amin gegeben. Nach 20 h Röhren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 282 mg (Y = 33%) "B0"; MS (FAB) m/z = 495 (M+H)⁺.

5

2.3 "B1": 76 mg (0,143 mmol) "B0" werden in 10 mL 2-Propanol gelöst und mit 283 mg (0,572 mmol) Magnesium-monoperoxyphthalat-Hexahydrat versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 40 mg (Y = 52%) "B1"; MS (FAB) m/z = 512 (M+H)⁺.

10

Analog werden nachstehende Verbindungen erhalten

15

1-(2-Chlor-4-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-3-yl)-3-(4-chlor-phenyl)-harnstoff ("B2"),

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-2-yl)-harnstoff ("B3"),

20

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-1-oxy-pyridin-4-yl)-harnstoff,

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-{3-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-1-oxy-pyridin-4-yl)-harnstoff,

25

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-{3-[2-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-1-oxy-pyridin-4-yl)-harnstoff.

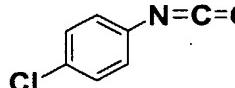
30

35

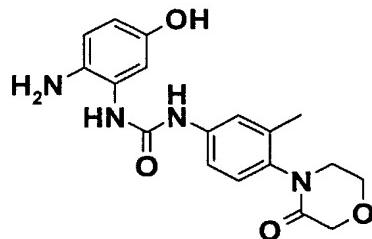
Beispiel 3

Die Herstellung von *1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff* erfolgt durch
 5 Umsetzung von

10



mit



15

Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemperatur in Dichlormethan in
 Gegenwart von NaHCO₃.

20

Pharmakologische Daten

25

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

30

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [nM]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	12.0	42.0
"B0"	420.0	430.0

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
- 10

Beispiel B: Suppositorien

- 15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.
- 25

Beispiel D: Salbe

- 30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher
5 Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15 **Beispiel G: Kapseln**

20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-
kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

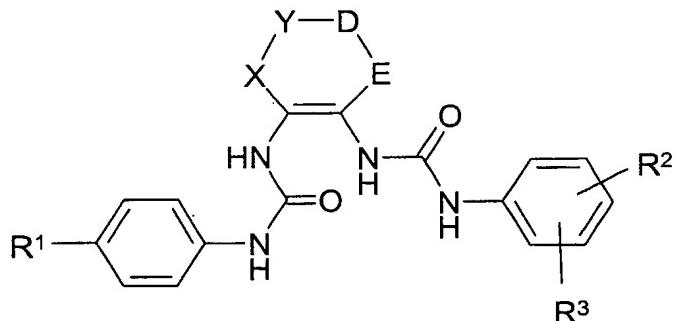
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



15

20

25

30

35

worin

- X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,
 CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH,
 CH=N-CH=N, N⁺(-O⁻)=CH-CH=CH, CH=N⁺(-O⁻)-CH=CH,
 CH=CH-N⁺(-O⁻)=CH, CH=CH-CH=N⁺(-O⁻),
 NH-CO-CH=CH, CH=CH-CO-NH, CO-NH-CH=CH,
 CH=CH-NH-CO,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A, OH,
 OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
 Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
 Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
 CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl und/oder
 O-Benzyl substituiert sein können,
 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
 OA, OH oder Hal substituiertes Phenyl,
 R¹ Hal, -C≡C-H, -C≡C-A, OH oder OA,
 R² H, Hal oder A,
 R³ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OH
 und/oder OA substituiertes 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-
 2-Oxo-1*H*-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-

pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 2-Capro-lactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl,
4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 2-Imino-1*H*-pyrazin-1-yl,
A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit
1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
und/oder Chlor ersetzt sein können,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2 oder 3,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
R¹ Hal oder -C≡C-H bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
R¹ Hal bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
X-Y-D-E $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$,
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$,
 $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)-\text{CH}=\text{CH}$,
10 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)$,
 $\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}$, $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}$ oder
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}$,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A, OH
15 und/oder OA substituiert sein können,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
20
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
X-Y-D-E $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$,
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$,
25 $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)-\text{CH}=\text{CH}$,
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^+(-\text{O}^-)=\text{CH}$ oder $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}^+(-\text{O}^-)$,
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, OH
 und/oder OA substituiert sein können,
30 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
35 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

- 5 R³ 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperazin-1-yl,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 10
- 15 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
 R³ 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 20
- 25 8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
 X-Y-D-E CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH,
 CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH,
 CH=N-CH=N, N⁺(-O⁻)=CH-CH=CH, CH=N⁺(-O⁻)-CH=CH,
 CH=CH-N⁺(-O⁻)=CH oder CH=CH-CH=N⁺(-O⁻),
 worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, OH
 und/oder OA substituiert sein können,
- 30 R¹ Hal,
 R² H, Hal oder A,
 R³ 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 4-
- 35

Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperazin-1-yl,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit
5 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
und/oder Chlor ersetzt sein können,
Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
10 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

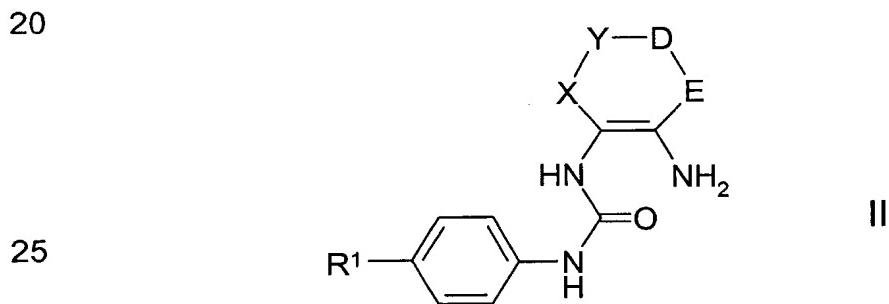
9. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

- 15 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff,
1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-3-yl)-harnstoff,
20 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-1-oxy-pyridin-3-yl)-harnstoff,
1-(2-Chlor-4-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-3-yl)-3-(4-chlor-phenyl)-harnstoff,
25 1-(2-Chlor-4-{3-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-3-yl)-3-(4-chlor-phenyl)-harnstoff,
1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff,
30 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-pyridin-2-yl)-harnstoff,
1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-1-oxy-pyridin-4-yl)-harnstoff,
35 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(5-hydroxy-2-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff,
1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-{3-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido}-phenyl)-harnstoff,

1-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-hydroxy-2-[3-[2-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido]-phenyl)-harnstoff,
 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-[3-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido]-1-oxy-pyridin-4-yl)-harnstoff,
 5 1-(4-Chlor-phenyl)-3-(3-[3-[2-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-ureido]-1-oxy-pyridin-4-yl)-harnstoff,

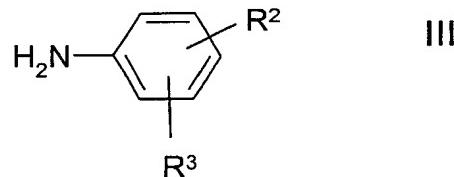
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 15 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
 20 a) eine Verbindung der Formel II



30 worin X-Y-D-E und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umsetzt,

35 das anschließend mit einer Verbindung der Formel III



5

worin

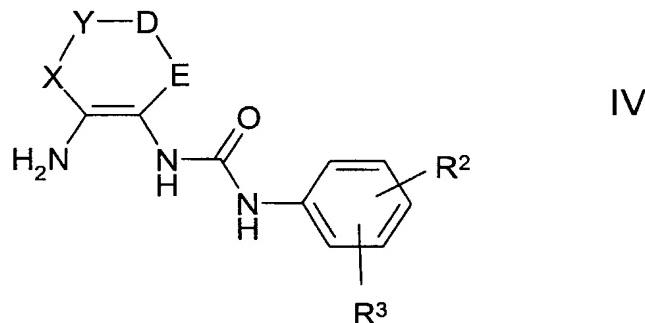
R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10 umgesetzt wird,

oder

15 b) eine Verbindung der Formel IV

20

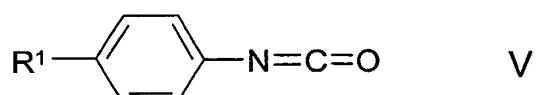


25

worin X-Y-D-E, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30

mit einer Verbindung der Formel V



35

worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

5

c) einen Rest X-Y-D-E in einen anderen Rest X-Y-D-E umwandelt,
indem man den Rest X-Y-D-E oxidiert,
und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
10 umwandelt.

10

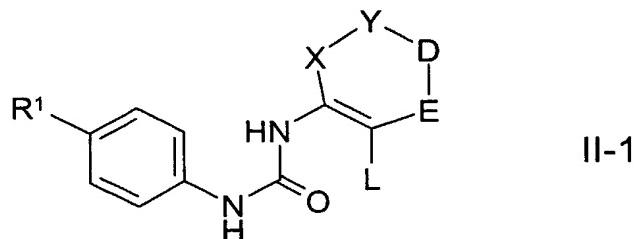
11. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 9 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 15 12. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 9 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 20 13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie
gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 25 14. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 30 15. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze
und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen,

35

Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie,
 Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen
 und/oder Tumormetastasen.

- 5 16. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I
 gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihrer
 pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
 10 einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 und
 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren
 Arzneimittelswirkstoffs.
- 15 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder
 mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihrer pharmazeutisch
 verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
 deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
 myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,
 Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
 intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder
 25 Tumormetastasen,
 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 30 18. Zwischenverbindungen der Formel II-1

35



worin

	X-Y-D-E	CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH, CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH, CH=N-CH=N, NH-CO-CH=CH, CH=CH-CO-NH, CO-NH-CH=CH, CH=CH-NH-CO, worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N ₃ , NH ₂ , NO ₂ , CN, COOH, COOA, CONH ₂ , CONHA, CON(A) ₂ , O-Allyl, O-Propargyl und/oder O-Benzyl substituiert sein können,
5	Ph	unsubstuiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA, OH oder Hal substuiertes Phenyl,
10	R ¹	Hal, -C≡C-H, -C≡C-A, OH oder OA,
15	A	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
20	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1, 2 oder 3,
25		bedeuten, sowie deren Salze.

19. Zwischenverbindungen nach Anspruch 18,

		worin
30	X-Y-D-E	CH=CH-CH=CH, N=CH-CH=CH, CH=N-CH=CH, CH=CH-N=CH, CH=CH-CH=N, N=CH-N=CH, CH=N-CH=N, worin die H-Atome der -CH-Gruppen durch Hal, OH und/oder OA substituiert sein können,
35	R ¹	Hal,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit
1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
und/oder Chlor ersetzt sein können,
5 Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie ihre Salze.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D265/10 C07D413/12 C07D213/64 A61K31/5377 A61K31/5375
 A61K31/4412 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2004/108718 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRISTOS; DORSCH, DI) 16 December 2004 (2004-12-16) the whole document -----	1-17
P, A	WO 2004/110433 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRISTOS; DORSCH, DI) 23 December 2004 (2004-12-23) the whole document -----	1-17
A	WO 03/093254 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRISTOS; CEZANNE, B) 13 November 2003 (2003-11-13) the whole document ----- -/-	1-17

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

13 April 2005

20/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP2005/000083

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/065369 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 5 August 2004 (2004-08-05) the whole document -----	1-17
A	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRI) 20 June 2002 (2002-06-20) cited in the application the whole document -----	1-17
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; CEZANNE, BERTRAM; DORSCH, DIETER;) 26 September 2002 (2002-09-26) the whole document -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000083

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004108718	A	16-12-2004	DE WO	10325962 A1 2004108718 A1		23-12-2004 16-12-2004
WO 2004110433	A	23-12-2004	DE DE WO WO	10327428 A1 10329457 A1 2004087695 A1 2004110433 A1		05-01-2005 20-01-2005 14-10-2004 23-12-2004
WO 03093254	A	13-11-2003	DE AU CA WO EP	10220048 A1 2003227569 A1 2485065 A1 03093254 A1 1501814 A1		13-11-2003 17-11-2003 13-11-2003 13-11-2003 02-02-2005
WO 2004065369	A	05-08-2004	DE WO	10302500 A1 2004065369 A1		29-07-2004 05-08-2004
WO 0248099	A	20-06-2002	DE AU BR CA CN CZ WO EP HU JP NO PL SK US ZA	10063008 A1 2188102 A 0116115 A 2431766 A1 1481358 A 20031773 A3 0248099 A1 1341755 A1 0303296 A2 2004515538 T 20032695 A 361849 A1 8292003 A3 2004038858 A1 200305455 A		20-06-2002 24-06-2002 23-12-2003 20-06-2002 10-03-2004 12-11-2003 20-06-2002 10-09-2003 28-01-2004 27-05-2004 13-06-2003 04-10-2004 07-10-2003 26-02-2004 26-08-2004
WO 02074735	A	26-09-2002	DE CA CN WO EP HU JP MX US ZA	10113402 A1 2441427 A1 1498206 A 02074735 A2 1385818 A2 0303512 A2 2004531494 T PA03008394 A 2004097550 A1 200308060 A		26-09-2002 26-09-2002 19-05-2004 26-09-2002 04-02-2004 28-01-2004 14-10-2004 29-01-2004 20-05-2004 23-07-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000083

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D265/10 C07D413/12 C07D213/64 A61K31/5377 A61K31/5375
A61K31/4412 A61P7/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 2004/108718 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRISTOS; DORSCH, DI) 16. Dezember 2004 (2004-12-16) das ganze Dokument -----	1-17
P, A	WO 2004/110433 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRISTOS; DORSCH, DI) 23. Dezember 2004 (2004-12-23) das ganze Dokument -----	1-17
A	WO 03/093254 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRISTOS; CEZANNE, B) 13. November 2003 (2003-11-13) das ganze Dokument ----- -/-	1-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. April 2005	20/04/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/000083

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P , A	WO 2004/065369 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 5. August 2004 (2004-08-05) das ganze Dokument -----	1-17
A	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; MEDERSKI, WERNER; TSAKLAKIDIS, CHRI) 20. Juni 2002 (2002-06-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-17
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI, WERNER; CEZANNE, BERTRAM; DORSCH, DIETER;) 26. September 2002 (2002-09-26) das ganze Dokument -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000083

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2004108718	A	16-12-2004	DE WO	10325962 A1 2004108718 A1		23-12-2004 16-12-2004
WO 2004110433	A	23-12-2004	DE DE WO WO	10327428 A1 10329457 A1 2004087695 A1 2004110433 A1		05-01-2005 20-01-2005 14-10-2004 23-12-2004
WO 03093254	A	13-11-2003	DE AU CA WO EP	10220048 A1 2003227569 A1 2485065 A1 03093254 A1 1501814 A1		13-11-2003 17-11-2003 13-11-2003 13-11-2003 02-02-2005
WO 2004065369	A	05-08-2004	DE WO	10302500 A1 2004065369 A1		29-07-2004 05-08-2004
WO 0248099	A	20-06-2002	DE AU BR CA CN CZ WO EP HU JP NO PL SK US ZA	10063008 A1 2188102 A 0116115 A 2431766 A1 1481358 A 20031773 A3 0248099 A1 1341755 A1 0303296 A2 2004515538 T 20032695 A 361849 A1 8292003 A3 2004038858 A1 200305455 A		20-06-2002 24-06-2002 23-12-2003 20-06-2002 10-03-2004 12-11-2003 20-06-2002 10-09-2003 28-01-2004 27-05-2004 13-06-2003 04-10-2004 07-10-2003 26-02-2004 26-08-2004
WO 02074735	A	26-09-2002	DE CA CN WO EP HU JP MX US ZA	10113402 A1 2441427 A1 1498206 A 02074735 A2 1385818 A2 0303512 A2 2004531494 T PA03008394 A 2004097550 A1 200308060 A		26-09-2002 26-09-2002 19-05-2004 26-09-2002 04-02-2004 28-01-2004 14-10-2004 29-01-2004 20-05-2004 23-07-2004